

⑩特許公報

昭46-37278

④公告 昭和46年(1971)11月2日

発明の数 1

(全6頁)

1

2

⑤α-シアノアクリル酸エステル接着剤組成物の製法

⑪特 願 昭44-27317

⑫出 願 昭44(1969)4月10日

優先権主張 ⑬1968年4月10日⑭アメリカ国⑮720386

⑯発 明 者 トーマス・ハミルトン・ウィツカー・ジュニア

アメリカ合衆国テネシー州キング
スポーツ・ミツチエル・ロード
4619同 ジョン・マイケル・マックインタ
イヤーアメリカ合衆国テネシー州キング
スポーツ・グリーン・スプリング・
サークル4409⑰出 願 人 イーストマン・コダック・カンパ
ニーアメリカ合衆国ニューヨーク州
14650ロチエスター市ステー
ト・ストリート343

代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外2名

発明の詳細な説明

本発明は、一般的ならびに特に外科医療用に適する無菌α-シアノアクリレート接着剤の製法に関する。詳言すれば、本発明はα-シアノアクリレート接着剤の製法であつて、熱重合および貯蔵中の接着性の低下を防止する不揮発性酸性重合禁止剤すなわち安定剤を組成物中に使用することを特徴とする方法を提供するものである。

本発明によれば、上記目的は pKa 0.1~3の酸を重合禁止剤として添加し、しかるのちに組成物を加熱滅菌することによつて達成される。

一般産業用その他の用途に供せられる接着剤としてのα-シアノアクリル酸のエステルの効果はよく知られており、本出願人会社やその他の会社

の所有する多数の特許に記載されまた特許請求されている。さらに最近では、医学文献および特許にこれらのα-シアノアクリル酸エステルのあるものはおおくの外科用の用途、たとえば骨折の固定用、外科用縫糸の代用または付加物として、傷口より出血の阻止に、一般に生体組織の補修ならびに再成長のたすけ等に成功裡に使用されることが開示されている。そのような接着材料が外科用に使用できるためには、それが生体組織によつて、出血、ひどい炎症、その他の症状のような不当にひどい反応をおこすことなしに、うけいられるものでなければならぬ。それは、本質的に組織に対する毒性のひくいもので、最少時間で組織を結合せしめ、それ自身およびその生体内分解生成物が窮極的に体液によつて、吸収消失できるものでなければならず、使用条件下において完全に無菌でなければならぬ。

よく知られているように、外科用品は通常、バクテリア、芽胞、その他の微生物を破壊するに充分な温度に加圧水蒸気や乾燥加熱をくわえることによつて滅菌される。その温度は60~150℃である。この程度の温度を採用するとα-シアノアクリレート単量体が接着剤として役にたたなくなるほどに重合することがかんがえられる。以下

25 にさらに詳細に説明されるように、本発明者らはいまやそのような単量体が、そのような乾熱にさらされても、滅菌中に不当に単量体の重合をおこさず、それゆゑに接着力の減少や商品寿命の減損をおこさずにすむ手段を発見した。ここに使用される「接着性」という語は接着剤が種々の基体、特に生体組織によつて構成される物体のあいだに強力な接着をすみやかに形成する能力を意味する。

α-シアノアクリレートエステル接着剤を自動重合に対して二酸化イオウによつて安定化するひ
35 ろい概念がクーパー(Couper)とシェアラー(Shearer)にあたえられた合衆国特許2784788号に記載されている。しかしながら、そこに言及されている材料は主として一般目

3

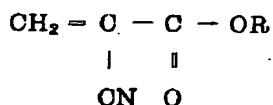
的または工業用接着剤として開発されたもので、その様な材料の使用に関連して滅菌という問題はおこつてこない。そこに記載されているような、重合禁止剤すなわち安定剤としての二酸化イオウの使用は、第一に単量体 α -シアノアクリレートエステル成分を貯蔵中の劣化に対して安定化するためであり、この種の材料の自動重合は塩基触媒によつて促進せられる反応で、材料中に存在するヒドロキシル基その他の塩基性基を生成する物質によつて引き起こされ、酸性の二酸化イオウその他の物質は前記の基を中和して破壊し、かくてその触媒効果を減ずる。二酸化イオウは、 α -シアノアクリル酸エステルの安定化に関するかぎり満足に作用するが、揮発性という固有の不利を有し、接着剤組成物を密閉器内で滅菌するのでなければ、処理に必要な熱のために二酸化イオウに燃発して駆逐され組成物中での安定剤としての効果はうしなわれる。以下にさらにくわしくされるように、 α -シアノアクリル酸エステル接着剤組成物の安定化法であつて、該組成物を開放容器で滅菌でき、しかも滅菌処理中に重合禁止効果がそこなわれるという不利益のない方法を提供する。

本発明の主要目的は、熱重合と接着性低下に対して安定化された滅菌 α -シアノアクリレート接着剤を製造する方法を提供することである。

別の目的は、特に外科用に適し、熱重合と接着性の低下に対して安定化され、その組成中に不揮発性の酸性安定剤をふくむことを特徴とする滅菌 α -シアノアクリレート接着剤組成物を製造する方法を提供することである。

その他の目的は以下の記述によつてあきらかになるであろう。

以上の目的は、そのひろい意味において、約0.002重量%乃至0.25重量%の不揮発性酸性安定剤を、主要成分として一般式



4

(Rは炭素数1~16のアルキル基；炭素数2~16の任意のアルコキシアルキル基、アシロキシアルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、アリアルアルキル基、シクロヘキシル基、任意のフェニル基またはアルケニル基)を有する α -シアノアクリル酸のエステルの単量体をふくむ接着剤組成物に、くわえることからなる本発明を実施することによつて達成される。本発明によれば、酸性安定剤は不揮発性で、蒸気圧が150℃で約1乃至約500mmであり、pKa値が約0.1乃至約3であることを特徴とする。単量体と安定剤の混合物は約60℃乃至約150℃の温度で約15分乃至約2時間加熱する滅菌処理にさらされる。酸性物質のpKaとは、よく知られているように、該物質の解離定数の逆数の対数である。

α -シアノアクリル酸エステルは、ジョイナー(Joyner)とホーキンス(Hawkins)にあたえられた合衆国特許2721858号に記載されているように、シアノ酢酸アルキルとホルムホルデヒドを非水有機溶媒中で、塩基性触媒の存在のもとに反応せしめ、つづいて無水中間体重合物を重合禁止剤存在下に熱分解することによつてえられる。水分含有量がひくく、本質的に不純物を含有しない α -シアノアクリル酸モノマーは外科用として最上の活性を有する。そのような α -シアノアクリレートエステルを製造するための適法はホーキンス(Hawkins)とマツカリー(Mccurry)の合衆国特許3254111。

本発明の方法において、 α -シアノアクリレート接着組成物の熱重合、接着性低下に対する安定剤として有効に使用される酸性安定剤中には、次表にかかげるような化合物がふくまれる。これらすべての化合物はそのpKaが約0.1乃至約3で以下にしるすようなタイプの接着剤組成物の安定化に通常採用されている60~150℃の温度範囲で比較的ひくい蒸気圧をしめす。

5

6

安 定 剤	pKa	濃 度 重量%	蒸 気 圧
リン酸	2.12	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃)
亜リン酸	1.80	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃)
サリチル酸	2.97	0.002-0.25	1mmHg (113.7℃) 10mmHg (146.2℃)
o-フタル酸	2.89	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) < 100mmHg (150℃)
シュウ酸	1.19	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) < 100mmHg (150℃)
マロン酸	2.85	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) < 100mmHg (125℃)
マレイン酸	2.00	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) < 100mmHg (125℃)
ジクロル酢酸	1.30	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) 100mmHg (134℃)
2-クロルプロピオン酸	2.80	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃)
ブロム酢酸	2.87	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) 40mmHg (124℃)
o-ブロム安息香酸	2.85	0.002-0.25	< 1mmHg (25℃) < 100mmHg (140℃)
硫 酸	0.4	0.002-0.25	1mmHg (145.8℃)

本発明者らは、上記表の酸性安定剤の1種以上25アミノ酸は、触媒として作用するから、すみやかに、比較的少量、単量体 α -シアノアクリレート接着剤にくわえることによつて、接着材料は自動重合に対して安定化され、さらに重要なことに、この材料が滅菌のために比較的高温にさらされても、生体組織をふくむ種々の基体に対する接着性の低下をおこさないことをみいだした。

本発明にしたがつて重合禁止剤すなわち安定剤として使用される酸性化合物は、上記表に示されるように、イオン化定数が0.8乃至 1×10^{-3} すなわちpKaが0.1乃至約3であり、接着剤単量体に溶解する無機および有機の酸である。この広い範囲の酸性物質は、一般工業用の安定な活性組成物の製造に適するわけではない。その様な場合には、接着剤の重合を開始せしめる充分な高濃度の開始剤をふくんでいないから、接着剤を使用する工業分野で期待されるような、特にすみやかな結合作用をおこさない。しかしながら、外科用に意図された組成物は、その被接着対象が生体組織であるがゆえに、ことなつた要求にこたえなければならぬ。肉ならびに体液中のかずかずの

な重合と所望の強固な接着が確保される。

上記のように接着剤組成物中における安定剤の濃度は非常に小であり、全組成物に対して約0.002% (重量)乃至約0.25% (重量)である。これらの安定剤が20 ppm程度の低濃度で使用されて、重合を遅延させることに禁止剤としての作用を発揮するということは期待されなかつた重要なことであると信ぜられる。本発明にしたがつて特定接着剤組成物を製造するために使用される安定剤の実際の濃度は、所望の接着スピードのみならず、安定剤乃至安定剤系の毒性のつよさにも支配される。上記した安定剤のあるものは比較的毒性がつよいから、それらはきわめて少量使用しなければならぬ。たとえば、0.005% (重量)の程度では、1滴が0.05gある接着剤は2滴で、0.0005gの安定剤をふくむことになる。接着剤組成物は比較的安定な基材であるから、そのように少量の安定剤は通常検知されるほどの、または、長期にわたる毒作用を生じない。

本発明は、第一に不揮発性酸性安定剤の採用に

7

むけられているが、ある状況のもとでは、不揮発性材料にくわえて揮発性酸性安定剤を使用することがのぞましいこともある。使用できる揮発性安定剤には二酸化イオウ、酸化チツ素、三フツ化ホウ素等がある。

このみによつては、種々の遊離基捕捉剤が、本発明の接着組成物の製造に、附加的安定剤として使用される。これらの安定剤としては、ヒドロキノン、ヒドロキノンのモノメチルエーテル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンおよびイソブチルヒドロキノンがあげられる。一般および工業用の接着組成物には、遊離基捕捉剤は全組成物の0.001乃至0.15重量%が使用される。外科用の組成物はまた同程度の遊離基捕捉剤を含有すると満足であることがある。遊離基捕捉剤とは不対電子と反応してそれ以上重合を促進しない物質を生成する物質を意味する。

本発明の接着剤組成物を製造するにあつて、所望ならばポリメタクリレート、ポリアクリレート、硝酸セルロース、セルロースの有機酸エステルその他の物質が粘度調節剤、すなわち濃厚化剤として全組成物の約25重量%までの量で使用される。外科用の組成物を処方するにあつて、濃厚化剤または粘度調節剤としてはポリ(アクリル- α -シアノアクリレート)接着剤成分が利用される。

工業用の組成物では、さらに、フタル酸、セバシン酸、アジピン酸のジアルキルエステルその他の可塑剤(合衆国特許2784127号、3354128号に開示されている)が全組成物の20重量%まで使用でき、残部は上述の諸成分である。一般ならびに外科用の本発明の熱に対して安定化された滅菌接着剤成分として使用される α -シアノアクリル酸の一群の製造法について、言及したが、この方法に適する単量体 α -シアノアクリル酸エステルの代表的例は α -シアノアクリル酸の、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -アミル、イソアミル、 n -ヘキシル、 n -デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、2-ブテニル、3-アセトキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-クロロプロピル、ベンジル、およびフェニルエステルである。外科用組成物のばあい、特定の外科目的に使用される固々の、材料は、問題になつている外科手術

8

に要求される接着性をもとにして手術者によつて選択されよう。しかし安定剤に関するかぎり、種類の単量体を本発明によつて不揮発性酸で処理することの効果はどの単量体に対しても相対的に同一である。いいかえると、高級アルキルエステルであろうと低級アルキルエステルであろうと、あるいは、その他の誘導体であろうと、おなじ安定化効果がえられ、そのように処理された材料は必要な滅菌温度で加熱されても固有の接着性およびその貯蔵寿命を減少することがない。

本発明にしたがつて、ここに示るされた接着組成物の滅菌に採用される温度に関しては、これは処理をうける個々の α -シアノアクリレート単量体の種類および滅菌の時間にしたがつて決定される。一般に、滅菌温度は約120℃乃至約150℃である。滅菌に採用される時間は15分乃至2時間であり、好適には1時間である。一般に、完全な滅菌を達成するには温度がたかければ、時間はみじかくてすむ。上述の α -シアノアクリル酸エステル単量体について実施した本発明者らの実験はまた、処理温度がたかく処理時間がながいほど、接着性の喪失としてあらわれる材料の重合の傾向が大となることがあきらかにされた。pKaが約0.1乃至約3の不揮発性酸性安定剤で安定化された単量体材料を150℃ほどの高温に2時間もさらしても必要な貯蔵期間のあいだ、満足な接着性を有したが、もつと低温にさらす方が、単量体の重合の傾向が減少するという意味において有利である。大量の活性単量体の滅菌が実際の製造の見地からは、たとえば150℃より実質的にひくい温度で実施されるであろうから、このことは重要である。

つぎ実施例は本発明のよりよい理解のためにふくまれるものである。

実施例 1

酸性安定剤をふくまない1.00gの α -シアノアクリル酸メチルに、0.0012gの(120 ppm)のリン酸をくわえた。この混合物を封じたガラスアンブルにいれて125℃で1時間加熱する滅菌条件にさらした。この時間のおわりに安定化組成物の溶液粘度は2.2 cpであつた。加熱前の α -シアノアクリル酸メチルの最初の溶液粘度も2.2 cpであつた。

酸性安定剤をふくまない α -シアノアクリレート単量体も封管中で125℃1時間の加熱にさら

9

したが、この時間のおわりにその溶液粘度は5.5 cpであつた。さらに、この材料は外観において、わずかにくもつており、それは重合がおこつたもうひとつの徴候であつた。

実施例 2

酸性安定剤をくわえない実施例1の単量体10.0 gに、0.0012 g (120 ppm)のマロン酸をくわえた。この混合物は封管中125℃1時間の加熱滅菌処理にさらされたが、その溶液粘度は最初の混合物の粘度2.2 cpから変化がなかつた。

実施例 3

酸性安定剤をくわえない実施例1の単量体10.0 gに0.0015 g (150 ppm)の乾燥シユウ酸をくわえた。これをガラスアンプルにいれて封じて125℃で1時間加熱して滅菌した。その溶液粘度ははじめの2.2 cpから変化しなかつた。

実施例 4

実施例1の酸性安定剤をくわえてない単量体10 gに0.0012 g (120 ppm)の乾燥サリシル酸をくわえた。この混合物を金属容器にいれて、125℃1時間加熱した。この時間のおわりにその溶液粘度は2.2 cpではじめとかわりなかつた。

実施例 5

10 ppmの二酸化イオウをふくむ2-シアノアクリル酸3-メトキシブチル100 gに0.005 gのシユウ酸をくわえた。これを0.5 mm Hgで1時間加熱する二酸化イオウは実質的に除去された。のこつた混合物を130℃1時間の加熱滅菌処理に附したがその粘度の増加はみられなかつた。

実施例 6

100 gの2-シアノアクリル酸イソブチルを0.01 gのサリチル酸をいれた冷却した蒸留受器にあつめて、100 ppmのサリチル酸をふくむ単量体溶液をえた。この溶液を140℃で1時間加熱したが、粘度の増加はみとめられなかつた。

実施例 7

100 gの2-シアノアクリル酸n-ヘキシルをドライアイスで冷却した受器にあつめた。この単量体に0.01 gのジクロル酢酸と5.0 gの対数粘度0.12のポリ(2-シアノアクリル酸n-ヘキシル)をくわえた。この混合物を室温にひやし、

10

ポリマーが溶解するまで攪拌した。この粘稠液を封管中で150℃で1時間加熱して滅菌したが、溶液粘度の増加はみとめられなかつた。

実施例 8

5 0.01 gのプロム酢酸をいれた氷冷した受器に100 gの蒸留2-シアノアクリル酸n-ブチルをあつめた。この単量体を封管中で140℃1時間の加熱処理に附した。溶液粘度の増加はみとめられなかつた。

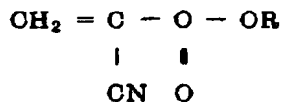
10 本発明の実施において不揮発酸安定剤を使用することはSO₂のような揮発性安定剤の使用に対して、数種の方法による滅菌接着剤の製造をおおいに楽にするという点において、傑出した利点を有するものである。揮発性気体状の安定剤を単量体2-シアノアクリル酸エステルの製造に使用することはよく知られている。しかしながら、このようにして安定化された接着剤は滅菌に際して耐圧容器の使用、すなわち、1本1本の密閉容器にいれておこなわなければならない。このような比較的不便で高価な手段に比較して、本発明の方法は開放容器で、安定剤の損失をおこすことなる容易に実施することができる。重要な附加的利点は製品中に存在する安定剤の窮極量が、滅菌処理以前に単に必要量を加えることで調節され、揮発性安定剤を使用するときのように最終的に残存する安定剤の量を分析してはじめにくわえる量を調節するような必要がない。

上記の本発明の記述において、特に外科用に使われるのに適する滅菌α-シアノアクリレート接着剤組成物の製造法が強調されたが、そのような組成物はまた、無菌性が第一義の重要性とはされない種々の広範囲の工業用ならびにその他の使用に供せられることが理解されよう。

本発明は特定の好適実施態様について、かなり詳細に記述されたが、うゑに記述した本発明の範囲と精神を逸脱することなく種々の修正変更が可能であることが理解されるべきである。

本発明の実施の態様を総括列記すれば、つぎのとおりである。

40 (1) 一般式



であらわされるα-シアノアクリル酸エステル

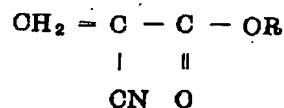
11

- の単量体〔式中Rは炭素数1～16個のアルキル、および炭素数2～16個のアルコシアルキル、アシルオキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、アリールアルキル、シクロヘキシルアルキル、フェニルアルキルより選択される基である〕に、その約0.002重量%乃至約0.25重量%の、150℃における蒸気圧が50.0mm Hg未満であり、pKaが3未満である不揮発性酸をくわえ、そのあとでこの安定化された単量体組成物を約60℃乃至約150℃の温度で約15分乃至約2時間の加熱滅菌処理することからなる重合と接着性の減少に対して安定化された無菌接着剤を調製する方法。
- (2) 第(1)項記載の方法であつて、安定剤がルイス酸である方法。
- (3) 第(1)項記載の方法であつて、安定剤がリン酸、亜リン酸、サリチル酸、o-フタル酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、ジクロル酢酸、2-クロルプロピオン酸、ブromo酢酸、o-ブromo安息香酸および硫酸から選択されるものである方法。

12

特許請求の範囲

1 一般式



であらわされるα-シアノアクリル酸エステル
の単量体〔式中Rは炭素数1～16個のアルキル、
および炭素数2～16個のアルコシアルキル、
アシルオキシアルキル、ハロアルキル、シアノ
アルキル、アリールアルキル、シクロヘキシル
アルキル、フェニルアルキルより選択される基である〕
に、その約0.002重量%乃至約0.25重量%の、
150℃における蒸気圧が50.0mm Hg未満であ
り、pKaが3未満である不揮発性酸をくわえ、
そのあとでこの安定化された単量体組成物を約
60℃乃至約150℃の温度で約15分乃至約2
時間の加熱滅菌処理することからなる重合と接着
性の減少に対して安定化された無菌接着剤を調製
する方法。